

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-91995

⑪ Int. Cl.³
C 07 H 19/06
// A 61 K 31/70識別記号
ABC
ADU
ADY⑬ 公開 昭和57年(1982)6月8日
発明の数 3
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ ヌクレオシド-5'-O-モルホリノアシルエ
ステルおよびその製造法

⑪ 特 願 昭56-80228

⑫ 出 願 昭56(1981)5月28日

優先権主張 ⑬ 1980年11月26日 ③米国(US)
④ 210796⑪ 発明者 遠藤武
富山県中新川郡上市町広野975
番地⑪ 発明者 酒井克美
富山県中新川郡上市町柿沢新59
3番地の6⑪ 発明者 長清秋
富山県中新川郡上市町横法音寺
1番地の2層用促進住宅上市宿
舍1号棟402号⑪ 発明者 稲本吉孝
滑川市稻泉463番地⑪ 発明者 勅使川原晴彦
富山県中新川郡上市町広野975
番地⑪ 出願人 富士化学工業株式会社
富山県中新川郡上市町横法音寺
55

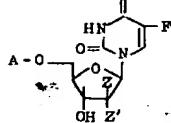
⑪ 代理人 弁理士 南孝夫

明細書

1. 明の名称 ヌクレオシド-5'-O-モルホ
リノアシルエステルおよびその製
造法

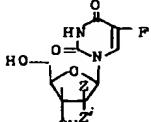
2. 特許請求の範囲

1) 一般式

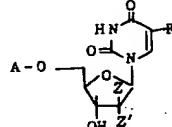


(式中 A は α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアシル基であり、 Z 及び Z' は H 又は OH であるが、 Z 及び Z' が同時に OH であることはない)

で表わされるヌクレオシド-5'-O-モルホ
リノアシルエステル誘導体。

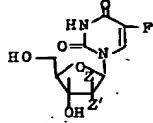
2) α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和
脂肪酸と一般式

(式中 Z 及び Z' は H 又は OH であるが、 Z 及び Z' が同時に OH であることはない)
で表わされるヌクレオシドとをエステル化反
応によりエステル結合させることを特徴とす
る一般式



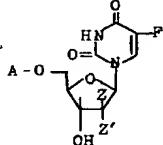
(式中 A は α 位又は β 位にモルホリノ基を有
する飽和脂肪酸のアシル基であり、 Z 及び Z'
は前記の定義を有する)

で表わされるヌクレオシド-5'-O-モルホ
リノアシルエステルの製造法。

3) α 位又は β 位にモルホリノ基と置換し得る
基を有する飽和脂肪酸と一般式

(式中 Z 及び Z' は H 又は OH であるが、 Z 及び
Z' が同時に OH であることはない)

で表わされるスクレオシドとをエステル化反応によりエステル結合させ、次いで前記のモルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することを特徴とする一般式

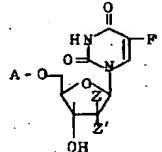


(式中 A は α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸のアシル基を表し、又 Z 及び Z' は前述の定義を有する)

で表わされるスクレオシド - 5' - O - モルホリノアシルエステル誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(式中 A は α 位又は β 位にモルホリノ基を有す

る飽和脂肪酸のアシル基であり、Z 及び Z' は H 又は OH であるが、Z 及び Z' が同時に OH であることはない)

で表わされるスクレオシド - 5' - O - モルホリノアシルエステル誘導体及びその製造法に関する。

本発明に係る前記式で表わされるスクレオシド誘導体はいずれも新規化合物であつて、抗悪性腫瘍剤、抗ビールス剤、免疫抑制剤として有用な医薬用物質である。

本発明に係る上記のスクレオシド誘導体は、相当するスクレオシドと α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸とをスクレオシドの 5' 位においてエステル化反応によりエステル結合させることにより得られる。このエステル化の方法それ自体は通常よく知られたエステル化法ならびにその変法いづれでも良く特定されない。

出発原料の一つである α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸は、 α 位又は β 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪

酸とモルホリンとから常法によつて得られ、それをそのままの形か又はそのハライドや混合酸無水物の様な反応性誘導体に変えた上で前記のエステル化反応に供せられる。

また、他の一方の出発原料である相当するスクレオシド、すなわち、5-フルオロウリジン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、1- α -D-アラビノフランシル - 5-フルオロウラシルなどは、いずれも既知物質である。これらは通常は、副反応を防止する為にその 5' 位以外の OH 基を常法により保護基によつて保護した形で反応に供することができる。その際の保護基はエステル化後に容易に除去し得る基であればよく特定されるものではない。これを例示すると、イソプロピリデン、エトキシエチリデン、ベンジリデン等のアルキリデン基である。

α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸と相当するスクレオシド又はその 5' 位以外の OH 基を保護したスクレオシドとをエステル結合させるには、常法により例えば、両者を無水

溶媒中で塩基性化合物と縮合剤との存在下に

40°C 以下で反応させる。

この際溶媒としては無水の非プロトン性溶媒が用いられるがその例としてはベンゼン、トルエン、キシレン、ハロゲン化炭化水素例えばジクロルメタン、クロロホルム、モノクロルエタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン等、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、ニトロメタン等があげられる。

上記の塩基性化合物としてはトリアルキルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等の 3 級アミン又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸バリウム等の無機塩基を用いることが出来るが、ピリジンを用いると溶媒を兼ねることも出来るという利点がある。

縮合剤としては p-トルエンスルfonyl フルオロリド、トリイソプロピルベンゼンスルfonyl フルオロリド、メタンスルfonyl フルオロリド等のアリールスルfonyl フルオロリド又はアルキルスルfonyl フルオロリドやジシクロヘキシルカーボ

ジイミド、チオニルクロリド、オキシ塩化炭等を用いることが出来る。

反応における各物質の使用モル比は、通常は例えばスクレオシド1モルに対し α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸、塩基性化合物、縮合剤、各1~3モル程度である。

反応は40℃以下で行われ、通常、1~44時間で完結する。

なお、 α 位又は β 位にモルホリノ基を有する飽和脂肪酸を反応性誘導体として用いる場合は上に述べた縮合剤は不要である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したスクレオシドを用いてエステル化反応を行う場合は生成した物質を適当な方法により分離した後、その保護基を除去して目的とする化合物を得る。

この保護基を除去する反応は常法により、溶媒中で酸の存在下に40℃以下で行われる。この常用いられる酸としては塩酸、硫酸等の無機酸

や、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸があげられ、溶媒としてはプロトン性溶媒例えば水、メタノール、エタノール、亜酸、酢酸等又はこれらの混合物があげられる。場合によつては非プロトン性溶媒を組合せて使用しても良い。反応時間は通常30分~20時間である。

生成する目的化合物はクロマトグラフ法等により精製される。

本発明に係る前記のスクレオシド誘導体は、また、 α 位又は β 位にモルホリノ基と置換し得る基を有する飽和脂肪酸とスクレオシドとをエステル化反応により、エステル結合させ、次いで該モルホリノ基と置換し得る基をモルホリノ基に変換することによつても得ることができる。

この場合、上記の飽和脂肪酸の有するモルホリノ基と置換し得る基としては、例えばBr、I、Clの如きハロゲンや $-OBr_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OSO_2CH_3$ 等の如きスルファン酸エステル基等があげられる。

これらの基を有する脂肪酸は、炭素原子数2~10の飽和脂肪酸を、カルボン酸の α 位をハロ

ことにより容易に行うことができる。

生成した目的物質はクロマトグラフ法等により精製される。

5'位以外のOH基を保護したスクレオシドを用いて上記のエステル化反応を行つた場合には、前述のモルホリノ基への変換反応を行つた後、保護基を除去するのが良い。この場合の保護基の除去の方法も既に述べた場合と同様にして行なうことができる。

以下に本発明の実施例を記す。

実施例 1

5'-O-(5-モルホリノペンタノイル)-5-フルオロウリジン；

5-モルホリノペンタノ酸塩酸塩 2.96g(13.2mmol)のピリジン溶液(30ml)に2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルフォニルクロリド4.2g(13.9mmol)を加え、室温で15分間攪拌したのち、これに、2',3'-O-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 2.00g(6.62mmol)を加えた。室温で18時間攪拌したのち、反応

液を減圧で濃縮し、残留分をクロロホルム(50 ml)と8%の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水層をクロロホルム(50 ml×5)で抽出したのちクロロホルム層を合し、乾燥(Na₂SO₄使用)後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2%メタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペントノイル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン1.17 gが得られた。

NMR(CDCl₃) δppm: 7.48(d, 1H, H₆), 5.73(bs, 1H, H_{1'}), 3.7(m, 4H, o-メチレンプロトン), 2.45(m, 8H, メチレンプロトン), 1.56, 1.35(s, s, m, 10H, メチレンプロトン, メチルプロトン)

上記で得られたエステル1.00 g(2.12 mmol)を90%トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml)に溶かし室温で30分間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分をピリジン-クロロホルム(1:1, 50 ml)と3%の炭酸カリウム水溶液(50 ml)に分配した。水層をピリジン-クロロホルム

(1:1, 50 ml×2)で抽出したのち、有機層を合し、乾燥後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、3%メタノールを含むクロロホルム)により分離精製すると5'-0-(5-モルホリノペントノイル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン0.51 gが無色の固体として得られた。

NMR(CDCl₃) δppm: 7.85(d, 1H, H₆), 5.81(bs, 1H, H_{1'}), 3.7(m, 4H, メチレンプロトン), 2.4(m, 8H, メチレンプロトン), 1.65(m, 4H, メチレンプロトン)

元素分析(C₁₂H₂₆N₃O₈F·1.5H₂Oとして)

C	H	N
実測値: 47.23	6.38	9.49
理論値: 47.16	6.38	9.18

実施例 2

5'-0-モルホリノアセチル-5-フルオロウリジン

a) 2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.00 g(6.62 mmol)、2,6-ルチジン2.00 g(18.7 mmol)、ジクロルエタン

(40 ml)よりなる懸濁液にクロルアセチルクロライド1.62 g(14.3 mmol)のジクロルエタン(20 ml)溶液を-5℃～0℃で滴下し、2時間かくはんした。この反応液に氷水(40 ml)を加え、有機層を分離し、水層をクロロホルム(20 ml×2)で抽出した。有機層を集め2%炭酸水素ナトリウム(50 ml×2)、H₂O(50 ml×2)で洗い、乾燥(Na₂SO₄使用)後、減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-四塩化炭素(2:1))で分離精製すると、5'-0-クロルアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.25 g(9.0%)が無晶系粉末として得られた。

NMR(CDCl₃) δppm: 1.36(1.3H, s, メチルプロトン), 1.57(3H, s, メチルプロトン), 4.14(2H, s, メチレンプロトン), 5.72(1H, dd, H_{1'}), 7.51(1H, d, H₆)

b) 5'-0-クロルアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.0 g(5.3 mmol)とモルホリン1.84 g(21.2 mmol)

をクロロホルム(50 ml)に溶かし、4時間加熱還流した。反応液を1.5%の炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層をクロロホルム(50 ml×4)で抽出したのちクロロホルム層を合した。有機層を乾燥(Na₂SO₄使用)後、残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、2%のメタノールを含むクロロホルム)で分離精製すると5'-0-モルホリノアセチル-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン2.07 gが得られた。

NMR(CDCl₃) δppm: 1.35, 1.55(3H×2, s, s, メチルプロトン), 2.6(4H, m, メチレンプロトン), 3.3(2H, s, メチレンプロトン), 3.75(4H, m, メチレンプロトン), 5.7(1H, bs, H_{1'}), 7.5(1H, d, H₆)。

上記で得られたエステル2.0 g(4.66 mmol)

を90%トリフルオロ酢酸水(15 ml)に溶かし室温で1時間放置した。反応液を減圧で濃縮し、残留分を5%の炭酸カリウム水20 mlに冷却下に溶かし、クロロホルム-ピリジン(3:2, 50 ml×5)で抽出した後、有機層を

乾燥 (Na_2SO_4 使用) 滂縮した。残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4%メタノールを含むクロロホルムから12%のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると5'-0-(2-プロモプロピオニル) - 5-フルオロウリジン 0.85g (46.9%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR (CD_3OD) δ ppm : 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.34 (s, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.84 (1H, dd, H_1'), 7.91 (1H, d, H_6)

質量分析 : 389 (M^+) 248, 130, 87

元素分析 : ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_8\text{F} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

C	H	N
実測値 : 44.74	4.93	10.31
理論値 : 45.23	5.31	10.55

実施例 3

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン :

a) 2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 2.00g (6.62mmol) の無水ピリジ

2%の炭酸カリウム水溶液 (30mL) で洗浄した後、水層をクロロホルム (40mL×3) で抽出し、クロロホルム層を合した。クロロホルム層を乾燥 (Na_2SO_4 使用) 滂縮し残留分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%のメタノールを含むクロロホルム) により分離精製すると5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 1.80g が得られた。

NMR (CDCl_3) δ ppm : 1.33 (3H, d, メチルプロトン), 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.7 (m, 4H, メチレンプロトン), 2.6 (m, 4H, メチレンプロトン), 1.57 (s, 3H, メチルプロトン), 1.36 (s, メチルプロトン), 1.30 (d, メチルプロトン)

上に得たエステル 1.75g を90%トリフルオロ酢酸 (10mL) に溶かし、室温で1時間放置した。反応液を減圧で留去した後、残留分を5%の炭酸水素ナトリウム水溶液 (20mL) に冷却下で溶かし、クロロホルム-ピリジン (3:1, 50mL×5) で抽出した後、有機層を乾燥 (Na_2SO_4 使用) 滂縮した。残留分をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー (30mL) 溶液に0℃で、微しく攪拌しながら2-プロモプロピオニルクロライド 1.71g (10mmol) を滴下 (約10分) したのち、室温で約1時間攪拌した。減圧で溶媒を除き、残りをクロロホルム (100mL) に溶かし、氷水 (100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100mL) にて順次洗つたのちクロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し戻過した後、濾液すると5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン 2.68g が得られた。[NMR (CDCl_3) δ ppm : 7.45 (d, 1H, H_6), 5.78 (d, 1H, H_1'), 1.68 (d, 3H, CH_3-CH), 1.54 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン), 1.36 (s, 3H, イソプロピリデンメチルプロトン)。]

b) 5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2',3'-0-イソプロピリデン-5-フルオロウリジン、1.98g (4.53mmol) のクロロホルム溶液 (40mL) にモルホリン 1.50g (17.2mmol) を加えたのち7時間加熱還流した。反応液を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2~8%メタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) で分離精製すると、5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-5-フルオロウリジン 0.85g (53.4%) が無色の粉末状固体として得られた。

NMR (CD_3OD) δ ppm : 1.33 (3H, d, メチルプロトン), 2.6 (4H, m, メチレンプロトン), 3.7 (4H, m, メチレンプロトン), 5.87 (1H, dd, H_1'), 7.88 (1H, d, H_6)

質量分析 403 (M^+)、274, 130, 87

元素分析 ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_8\text{F} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

C	H	N
実測値 : 46.33	5.49	9.97
理論値 : 46.60	5.62	10.19

実施例 4

5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン
2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 1.5g (6.09mmol) をピリジン (100mL) に溶かし-40℃に冷却した。次いでこれに2-プロモ

プロピオニルクロリド 1.60g (9.33 mmol) のジオキソロノタン溶液 (20 mL) を滴下した。反応液にインプロピルアルコール (2 mL) を加え減圧で濃縮し、残留分をシリカゲルクロマトグラフ (1 ~ 4 % のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると 5'-0-(2-プロモプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 1.2g (51.7 %) が得られた。

NMR (CD₃OD) δ ppm : 1.70 (3H, d, メチルプロトン), 2.30 (2H, m, H₂'), 6.25 (1H, t, H₁'), 7.78 (1H, d, H₆)

上記で得られたエステル 0.97g (2.55 mmol) をジオキサン (20 mL) に溶かし、モルホリン 0.89g (1.018 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を冷却後、沈殿物を沪別し、沪液を減圧で濃縮した。残留分をシリカゲルクロマトグラフ (1 ~ 4 % のメタノールを含むクロロホルムの直線濃度勾配) により分離精製すると、5'-0-(2-モルホリノプロピオニル)-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 0.80g

(8.2 %) が無晶形粉末として得られた。

NMR (CD₃OD) δ ppm : 1.35 (3H, d, メチルプロトン), 2.32 (2H, t, H₂'), 2.60 (4H, m, メチレンプロトン), 3.70 (4H, m, メチレンプロトン), 6.27 (1H, t, H₁'), 7.85 (1H, d, H₆)

質量分析 : 385 (M⁺), 256, 129

元素分析 (C₁₆H₂₂N₃O₇F · 0.5 H₂O として)

C	H	N
実測値 : 48.74	5.84	10.63
理論値 : 48.48	5.85	10.60

特許出願人 富士化学工業株式会社

代理人 弁理士 南 幸夫